

Комплексна таргетна терапія маласезіозу шкіри

Горбунцов В. В.

Дніпропетровська державна медична академія

КОМПЛЕКСНАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МАЛАССЕЗИОЗА КОЖИ

Горбунцов В.В.

Работа посвящена проблеме лечения больных малассезиозом кожи (МК). На основании результатов собственных исследований 221 больного МК установлено, что МК проявляется исключительно как комбинация нескольких его отдельных клинических форм, которые существуют одновременно и совместно, комбинируются, характеризуются хроническим течением с последовательной трансформацией проявлений, распространением, развитием осложнений, сложных и стойких поражений. Установлено, что у больных МК имеют место особенности изменений: иммунологических показателей, показателей содержания стероидных гормонов, минерального обмена и обмена липидов, – связанные между собой и зависящие от особенностей клинических проявлений МК. Определено, что больные МК объективно распределяются на 4 клиничко-терапевтические группы, которые различаются по особенностям клинических проявлений, изменений иммунных показателей, показателей обмена стероидных гормонов, липидов и минералов. Показано, что проведение больным предложенной комплексной терапии, учитывающей все одновременно существующие проявления МК, особенности его течения и патогенетических изменений, является более эффективным по сравнению с традиционной терапией отдельных его клинических форм, существенно повышает качество лечения больных, нормализует состояние иммунитета, обмена электролитов, половых и кортикостероидных гормонов, липидов; предотвращает возникновение рецидивов.

COMPLEX TARGETS THERAPY OF SKIN MALASSEZIOSIS

Gorbuntsov V. V.

The study is devoted to the problem of treatment of patients with skin malasseziasis (SM). Based on results of examining 221 patients with SM it has been found that SM exists only as a combination of some different clinical forms of it, which exist simultaneously and jointly, amalgamate and is characterized by the chronic course with successive transformation of its manifestations, dissemination, development of complications, combined and persistent lesions. It has been found that patients with SM have the peculiarities of the immunological changes, changes of indices of steroids content, mineral and lipids metabolism, which are interrelated and depended upon the features of SM clinical manifestations. It has been specified that patients with SM can be objectively distributed to four different therapeutic groups, which differ by the features of clinical manifestations, immunological changes, changes of indices of steroids content, mineral and lipids metabolism. It has been shown that carrying out the offered complex therapy, which takes into account all simultaneously existed manifestations of SM, the features of SM course and pathogenetic changes, provides better results as compared with the traditional therapy of its single clinical forms, substantially promotes the quality of treatment, normalizes the state of immunity, exchange of electrolytes, sex and corticosteroid hormones, lipids; prevents the relapses.

Постановка проблеми у загальному вигляді. Вивчення грибкових захворювань людини на цей час є однією з актуальних проблем сучасної медицини та, зокрема, наукової та практичної дерматології. Головне місце у структурі захворюваності нині посідають мікози з ураженням шкіри, її придатків та слизових оболонок [8, 12, 14,].

Численні дослідження особливостей етіології, епідеміології, патогенезу та клініки мікозів дозволили розробити та впровадити ефективні

методи комплексної терапії цих хворих. Поряд з цим, сучасній дерматології бракує ефективних методів комплексного лікування такого досить розповсюдженого мікозу, як маласезіоз шкіри (МШ) [4, 6, 9, 12, 15, 27, 30].

Надзвичайна висока поширеність грибів роду *Malassezia* серед населення, значна різноманітність проявів цієї інфекції та певні проблеми діагностики та лікування МШ обумовлюють актуальність дослідження проблематики цього захворювання.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми. Сучасні дані про значну розповсюдженість захворювань, що спричинені грибами роду *Malassezia*, численні спостереження вісцеральних форм маласезіозу та летальних випадків, пов'язаних з цією інфекцією, а також вирішення проблеми етіологічної діагностики цих грибів при захворюваннях людини стали підставою для стрімкого розвитку досліджень у цьому напрямі [5, 8, 10, 14, 15, 17-30]. При цьому, дерматовенерологія, – зокрема, українська школа дерматовенерології, – є лідером серед інших медичних спеціальностей у цих дослідженнях [2-4, 7, 13-15]. Проблема маласезіозу можна вважати однією з чільних проблем сучасної наукової та практичної медицини, що найбільш динамічно розвивається.

Багато робіт присвячено дослідженню епідеміології, патогенезу, лікуванню та профілактиці захворювань, що обумовлені грибами роду *Malassezia*. Але треба зазначити, що до нашого часу дослідження проводилися лише для окремих локальних клінічних форм, без урахування їх розвитку та поєднання [1, 5, 20, 24, 27, 28, 30].

Певне значення для розвитку сучасної дерматології мало з'ясування того факту, що у хворих маласезійна інфекція зазвичай проявляється не однією, а декількома окремими клінічними формами, що значно відрізняються поміж собою за проявами, характером перебігу та механізмами розвитку [3, 6, 7, 12, 14, 20, 27, 30]. Таке одночасне існування різних за видом та характером утворювання проявів МШ потребувало перегляду принципів терапії цього дерматомікозу та пошуку нових ефективних методів його терапії.

Новим для клінічної дерматології було визначення МШ, як процесу, що об'єднує декілька окремих клінічних форм маласезійних уражень, одночасно існуючих у хворого і потребуючих різних підходів та методик лікування [2-4, 6, 7, 9, 12].

МШ – це відносно нове поняття медичної мікології, яке об'єднує ряд захворювань шкіри та її придатків, спричинених дріжджеподібними ліпофільними грибами роду *Malassezia*, акцентуючи при цьому увагу на різноманітності проявів одночасно існуючих у хворого всіх клінічних форм цього дерматомікозу.

Визначення поняття *маласезіоз шкіри* поставило перед лікарями теоретичну та практичну проблему одночасної комплексної терапії проявів цього дерматомікозу, різних за локалізацією, морфологією та патогенезом.

До цього часу загальноприйнятим, стосовно маласезійної інфекції шкіри, був підхід, при якому визначалися її окремі локальні клінічні форми. Лікування маласезійної інфекції у хворих

також проводилося лише відносно таких окремих її клінічних форм [1, 5, 24, 27, 30]. Нехтування при цьому іншими проявами МШ призводило до скорої появи рецидивів та подальшого прогресування інфекційного процесу у хворих; ускладнювало їх подальше лікування.

Незважаючи на певні досягнення сучасної фармакології, достатньо ефективної методики лікування МШ поки що немає. Лікування цього дерматомікозу пов'язане з труднощами запобігання появи ускладнень терапії та виникненням його частих рецидивів. Роботи з розробки ефективної методики лікування МШ у наш час проводяться практично в усіх країнах світу і визнані актуальними.

В останні роки докорінно змінюється відношення до грибів роду *Malassezia*, як до нормальної та умовно патогенної мікрофлори макроорганізму, що підвищує значимість і необхідність лікування спричинених ними захворювань. Відносно патогенності грибів роду *Malassezia* зараз відомо, що їх життєдіяльність в організмі людини су-проводжується серйозними проліферативними, імунологічними та обмінними порушеннями [3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 17, 19, 29].

Клінічне та медико-соціальне значення МШ не вичерпується його роллю, як окремого дерматозу. Певне значення має його роль у патології інших захворювань шкіри (атопічний дерматит, вугрова хвороба, екзема, псоріаз та ін.), захворювань внутрішніх органів, доброякісних та злоякісних неоплазій [3, 6, 15, 16, 21, 24-26].

Поява нових методів дослідження, нових даних про біологію грибів та про їх взаємовідносини з макроорганізмом, а також поява нових антимікотичних лікарських засобів (беручи до уваги їх використання практичною медициною) визначають потребу в нових стандартах діагностики та лікування хворих на мікози.

Невирішеною раніше частиною загальної проблеми лікування МШ є узгодження сучасних знань про особливості перебігу та клінічних проявів МШ з методикою лікування, яка б включала етіотропну протигрибкову, патогенетичну коригуючу та протирецидивну терапію. Безсумнівний практичний інтерес має той факт, що різні (до того ж такі, що найбільш часто трапляються) форми МШ, які зазвичай одночасно існують у хворих, значно відрізняються у своєму патогенезі (часто мають взаємно протилежний характер у різних форм). Наявність таких особливостей клінічних проявів МШ обумовило підвищення ролі патогенетичного лікування у складі комплексної терапії цього захворювання, а разом з тим, – і необхідності додаткових досліджень його патогенезу.

Зв'язок дослідження з важливими науковими та практичними завданнями. Робота є

фрагментом теми НДР Кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії – ІН 0600 «Порушення адаптаційних механізмів при дерматозах та інфекціях, що передаються статевим шляхом, та методи їх корекції»; ідент. № 02010681; № держреєстра-

ції 0100U000395 (1999-2004 та 2005-2009 рр.).

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на МШ шляхом розробки методики комплексної таргетної терапії цього дерматомікозу з урахуванням особливостей клініки, імунних змін та змін метаболізму.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Матеріал і методи дослідження. Дослідження базується на аналізі результатів обстеження та лікування 221 хворих на МШ (94 чоловіків та 127 жінок). При визначенні клінічних форм МШ використано вітчизняну клініко-патогенетичну класифікацію [2, 3]:

I. Поверхневі (лускаті) незапальні:

- простий пітиріаз волосистої частини голови дорослих (лупа) та новонароджених (гнейс);
- кероз (Дар'є);
- простий поширений і обмежений пітиріаз шкіри тулуба і кінцівок.

II. Фолікулярні:

- комедони (чорні комедони);
- негнійний фолікуліт шкіри тулуба і кінцівок дорослих;
- фолікулярний екзематид Дар'є;
- гнійний фолікуліт (пустульоз).

III. Запальні (запально-алергічні):

- різнокольоровий (висівковоподібний) лишай;
- екзематида Дар'є пітиріазиформний і псоріазиформний;
- себорейний дерматит шкіри голови, тулуба і кінцівок дорослих.

IV. Непластичні: папіломатоз папульозний, що зливається (Гужеро–Карто хвороба, злива на ретикулярна еритрокератодермія Гужеро–Карто).

V. Гранульоматозний МШ.

Діагноз МШ встановлювався на підставі:

- наявності у хворих характерних клінічних проявів дерматозу;
- виявлення мікроскопічно в лусочках ураженої шкіри і в гною пустул клітин дріжджеподібних грибів;
- результатів верифікації роду через засів на середовище Сабуро під шар маслинової олії;
- результатів кількісного культурального дослідження на гриби роду *Malassezia* (не менш за $8 \cdot 10^5$ на см^2 числа КУО).

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (9 чоловіків та 11 жінок), у яких не було маніфестних проявів МШ та число КУО грибів *Malassezia* у кількісних посівах не перевищувало $5 \cdot 10^5$ на см^2 .

Усім пацієнтам проводилися

- фізикальні та загальні клініко-лабораторні

дослідження, передбачені чинними нормативними актами МОЗ України;

- мікроскопічне і культуральне мікологічне дослідження на гриби роду *Malassezia* зіскобів, поверхневих зрізів нативних, просвітлених лугами, та пофарбованих препаратів ураженої шкіри;

- комплекс загальноприйнятих стандартних уніфікованих імунологічних тестів з визначенням:

1) абсолютної та відносної кількості імунокомпетентних клітин різного типу з імунофенотипуванням клітин крові за диференціюючими антигенами (CD-рецепторами) за допомогою моноклональних антитіл через реакцію непрямой поверхневої імуофлюоресценції крові ураженої та неуразеної шкіри;

2) функціональних властивостей B-лімфоцитів через визначення вмісту імуноглобулінів класів A, M та G у сироватці крові методом прямої радіальної імунодифузії за допомогою моноспецифічних сироваток до імуноглобулінів цих класів за методом Манчині;

3) функціональної активності фагоцитуючих клітин через оцінку фагоцитарної активності ПМЯЛ крові;

4) бактерицидної активності фагоцитуючих клітин через відновлювання в них безкольорового тетразоліа нітросинього у формазан за допомогою НСТ-тесту крові ураженої шкіри та крові неуразеної шкіри пальців рук;

- комплекс загальноприйнятих уніфікованих біохімічних досліджень, зокрема, дослідження:

1) рівня стероїдних гормонів (кортизолу, загального тестостерону, естрадіолу та прогестерону) імуноферментним методом (твердофазного конкурентного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу) за загальноприйнятою методикою відповідно інструкціям до тест-наборів IMMULITE®;

2) вмісту іонів натрію, калію, кальцію та магнію в крові уніфікованими методами за допомогою тест-наборів DAC.Lq (DAC-Spectromed S.R.L.) та «DiaSys» (ФРН);

3) головних показників ліпідного обміну уніфікованими методами за допомогою тест-наборів «DiaSys» (ФРН) з визначенням рівня загального холестерину, холестерину ЛПВЩ та ЛПНЩ, тригліцеридів та коефіцієнту атерогеності.

Одержані результати досліджень оброблено методами математичної статистики:

- оцінка статистичної значущості відмінностей результатів досліджень пацієнтів різних груп проводилася за загальноприйнятою методикою з використанням критерію Стюдента;

- для множинного порівняння та оцінки взаємозв'язків досліджених показників використано методи дисперсійного аналізу;

- для більш детальної класифікації досліджених показників застосовано метод порівняльного статистичного аналізу окремих характеристик досліджених показників, який заснований на множинному ранговому критерію Дункана;

- визначення клініко-патогенетичної неоднорідності результатів, які були одержані у досліджених хворих, та виділення клініко-терапевтичних груп проводилося методом класного аналізу.

Результати роботи та їх обговорення. Було встановлено, що МШ у хворих зазвичай проявляється не однією окремою клінічною формою, а комбінацією декількох його різних окремих клінічних форм, що залежить від індивідуальних особливостей хворих (статі, віку, умов життя та роду занять). Усього нараховано 34 різних за складом комбінацій:

- трьох-чотирьох різних клінічних форм МШ – у 119 хворих;

- одночасно п'ять і більше (до 7-8) різних клінічних форм – у 103 хворих (при цьому менше трьох одночасно існуючих клінічних форм цього дерматомікозу не було відмічено у жодного з досліджених).

Найчастіше МШ проявлявся, як комбінація:

- керозу, чорних комедонів та пітиріазу волосистої частини голови (41 особа з 221);

- керозу, комедонів, пітиріазу волосистої частини голови та негнійного фолікуліту тулуба та кінцівок (28 осіб);

різнокольоровий лишай існував у комбінації з керозом, чорними комедонами, негнійним фолікулітом тулуба і кінцівок та пітиріазом волосистої частини голови.

Було встановлено, що окремі клінічні форми МШ виникають у хворих не одночасно і мають характер «хвороб віку». Патологічний процес за динамікою має визначені риси стадійної трансформації, тенденцію до поширення та розвитку складних та стійких форм ураження.

Аналіз особливостей загального перебігу МШ визначив у досліджених хворих існування 55 різних шляхів еволюції клінічних проявів окремих форм МШ. Найбільша варіабельність шляхів еволюції властива себореїному дерматиту шкіри тулуба та кінцівок (15 різних шляхів); фолікулярний, псоріазиформний та пітиріазиформний екзематида Дар'є виникають

частіше 7, 8 та 9 різними шляхами.

При дослідженні особливостей перебігу МШ також було відмічено, що прояви різних клінічних форм цього захворювання мають різну динаміку виникнення висипних елементів та поширення уражень. Аналіз умов та причин трансформацій окремих клінічних форм МШ у загальному перебігу захворювання показав вірогідність значущості статі, певних вікових періодів життя хворих та дії визначених екзогенних та ендогенних факторів на напрямок трансформацій та темпи розвитку патологічного процесу.

Було встановлено, що окремі клінічні форми цього дерматомікозу пов'язані поміж собою можливостями визначених трансформацій, серед яких одні є ініціальні (або первинні), а інші – похідні; при цьому для деяких з них існує можливість зворотної трансформації, для деяких вона опосередкована, а для деяких можливостей взаємних трансформацій не існує. На підставі отриманих даних було зроблено висновки, що різноманіття комбінацій окремих клінічних форм МШ та загальних шляхів його еволюції, скоріш за все, обумовлено саме такими особливостями можливостей трансформації його окремих проявів і підпорядковується певним алгоритмам, що відображають механізми патогенезу цього захворювання. Дослідження особливостей перебігу МШ наявно показали, що загальний розвиток патологічного шкірного процесу при МШ підпорядковується визначеному алгоритму, переходи окремих клінічних форм у якому відображають загальну закономірність формування захисних реакцій макроорганізму у динаміці його фізіологічних змін та дії різних факторів середовища (рис. 1).

Дослідження особливостей клінічних проявів МШ показали, що окремі його клінічні форми мають виражену тенденцію до локалізації на строго визначених ділянках шкіри. Особливості локалізації проявів окремих клінічних форм цього дерматозу мають визначений взаємний зв'язок з індивідуальними та фенотипічними особливостями хворих і суттєво залежать від віку, конституції, розвитку підшкірної клітковини та товщини шкіри, її оволосіння. На особливості локалізації окремих форм МШ значний вплив також оказують визначені екзогенні фізичні та хімічні фактори; виникненню та розвитку проявів МШ сприяють:

- дія антисептичних гігієнічних, лікувальних або виробничих засобів;

- зволоження та жирність шкіри;

- забруднення та змащення її жировмістними субстанціями;

- перегрівання, потіння.

Проведеним дослідженням було встановле-

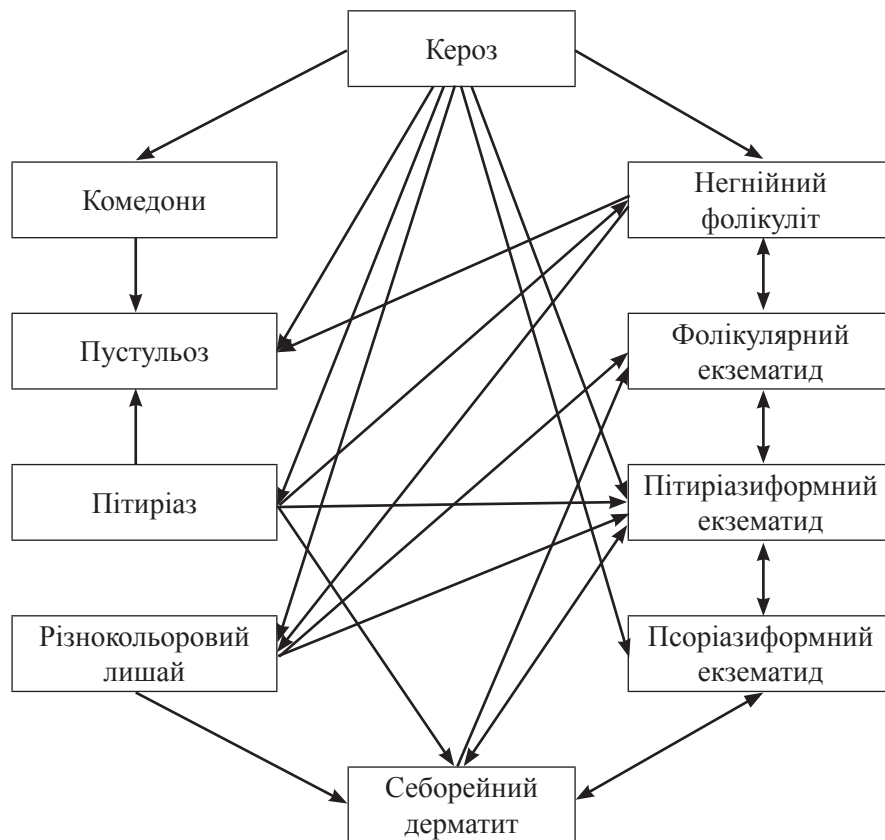


Рисунок 1. Алгоритм трансформації окремих клінічних форм маласезіозу шкіри

но, що прояви окремих клінічних форм МШ частіше за все не обмежуються поодинокими ділянками ураження шкіри, а, симетрично поширюючись, вражають по декілька, різних за топографією та морфологічною структурою, топографічних зон шкіри. Також було встановлено, що на окремих ділянках шкіри можливо існування проявів декількох різних за морфологією та патогенезом окремих клінічних форм МШ, – частішими з комбінацій є співіснування керозу з комедонами та керозу з негнійним фолікулітом. Характер локальних комбінацій має причинний зв'язок та обумовленість з індивідуальними особливостями хворих та впливом екзогенних та ендогенних факторів. Різноманіття локально поєднаних клінічних форм пов'язане з особливостями загального перебігу і підпорядковується закономірностям та алгоритмам еволюції та трансформації проявів МШ.

Було встановлено, що загострення окремих явищ МШ зазвичай провокуються не одним, а декількома чинниками; при чому значення різних факторів є неоднаковим для різних ділянок шкіри і пов'язане з індивідуальними особливостями (статтю, віком, умовами життя та родом занять); при цьому дія окремих факторів при-

зводить до загострення одних клінічних форм цього дерматомікозу, але не має жодного впливу на перебіг інших.

Серед особливостей клінічних проявів та перебігу захворювання було встановлено існування взаємного зв'язку МШ та інших супутніх захворювань; при цьому особливу увагу привертала до себе кількість алергологічних захворювань у досліджених хворих.

У процесі дослідження було встановлено, що окремі прояви МШ та супутніх дерматозів взаємообумовлені й пов'язані поміж собою причинно-наслідковими взаємними зв'язками. Типовими ускладненнями, взаємний зв'язок і взаємна обумовленість яких з МШ наявна і підтверджена динамічними спостереженнями були:

- імпетиґінізація (142 особи);
- екзематизація (7 осіб);
- новоутворення шкіри (221 особа);
- рання атрофія шкіри (64 особи);
- судинні патології (35 осіб).

Елементи ускладнень часто поєднуються локально з явищами МШ і змінюють вид уражень шкіри.

Дослідження імунних змін та змін показників клітинних факторів природної ре-

зистентності капілярної крові ураженої та неуразеної шкіри. Послідовне застосування кластерного багатовимірного аналізу показало існування у сукупності досліджених показників вмісту головних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у крові визначених кластерів відносно найбільш маніфестних за проявами, серед одночасно існуючих у хворих, форм МШ. Існування таких кластерів дало підґрунтя для подальшого статистичного аналізу показників кількісного складу головних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів крові відносно найбільш маніфестних у комбінації, з існуючих одночасно у досліджених хворих, форм МШ.

Було встановлено, що у хворих на МШ зміни кількісного складу основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів крові суттєво залежали від клінічної форми найбільш маніфестних проявів маласезійної інфекції та відрізнялися у хворих різних груп дослідження і групи контролю з високою мірою достовірності ($P < 0,05$).

Проведеним дослідженням було показано

(Табл. 1, 2), що у хворих на МШ мають місце різноспрямовані зміни клітинного імунітету, характер, напрямок та ступінь яких залежать від виду найбільш маніфестної клінічної форми МШ та пов'язані з:

– особливостями клінічних проявів (наявністю інших клінічних форм МШ, ступенем поширеності уражень);

– особливостями перебігу (типом перебігу МШ, значимістю окремих пускових факторів тощо);

– індивідуальними особливостями хворих (віком, наявністю супутньої патології).

При аналізі виявлених кількісних змін головних популяцій та субпопуляцій імунокомпетентних клітин привертала особливу увагу:

– роль у патогенезі МШ $CD 4+$ T -хелперів;

– визначені зміни кількості $CD 22+$ B -лімфоцитів, –

що, можливо, свідчило про більш значну роль гуморального імунітету у патогенезі цього захворювання.

Таблиця 1 - Кількісний склад головних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів крові неуразеної шкіри

Показники	Одиниці виміру	Головні клінічні прояви						Група контролю: здорові пацієнти ($N=20$)
		Пітиріаз	Негнійний фолікуліт	Пустульоз	Різнокольоровий лишай	Екзематида Дар'є	Себорейний дерматит	
Кількість хворих з окремими проявами		42	33	21	23	46	56	
Лейкоцити крові	$10^9/\text{л}$	$6,34 \pm 0,08$	$6,05 \pm 0,10$	$4,16 \pm 0,09$	$6,31 \pm 0,13$	$7,24 \pm 0,10$	$8,52 \pm 0,11$	$6,77 \pm 0,14$
Лімфоцити крові	$10^9/\text{л}$	$1,61 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,03$	$0,87 \pm 0,02$	$1,85 \pm 0,04$	$1,84 \pm 0,03$	$2,14 \pm 0,03$	$1,73 \pm 0,04$
	%	$24,3 \pm 0,3$	$27,1 \pm 0,4$	$18,6 \pm 0,4$	$28,9 \pm 0,4$	$24,9 \pm 0,3^*$	$23,7 \pm 0,3$	$25,4 \pm 0,4$
$CD 3+$ зрілі T -лімфоцити	$10^9/\text{л}$	$1,15 \pm 0,02$	$1,13 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,02^*$	$1,28 \pm 0,02$	$1,43 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02$
	%	$72,6 \pm 1,0$	$73,2 \pm 1,1$	$61,1 \pm 1,4$	$65,3 \pm 1,2$	$67,2 \pm 1,0$	$64,2 \pm 0,9$	$70,3 \pm 0,6$
$CD 4+$ T -хелпери	$10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,01^*$	$0,58 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$
	%	$40,5 \pm 0,5$	$36,9 \pm 0,6$	$25,3 \pm 0,7$	$34,1 \pm 0,7$	$33,5 \pm 0,5$	$31,3 \pm 0,5$	$38,8 \pm 0,7$
$CD 8+$ T -цитотоксичні клітини	$10^9/\text{л}$	$0,32 \pm 0,01^*$	$0,35 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$
	%	$20,7 \pm 0,3$	$22,1 \pm 0,4$	$17,1 \pm 0,5$	$22,9 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,3$	$17,2 \pm 0,3$	$19,1 \pm 0,4$
$CD 22+$ B -лімфоцити	$10^9/\text{л}$	$0,20 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$
	%	$12,4 \pm 0,2$	$9,7 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$12,1 \pm 0,2$	$12,1 \pm 0,2$	$19,4 \pm 0,3$	$11,3 \pm 0,3$
$CD 4+$ $CD 8+$	-	$1,9 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,04$	$2,0 \pm 0,04^*$	$1,8 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,04$	$2,1 \pm 0,04$
Лейко- T -клітинний індекс	-	$5,4 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,2$
Лейко- B -клітинний індекс	-	$31,7 \pm 0,5$	$36,6 \pm 0,6$	$38,2 \pm 0,9$	$30,0 \pm 0,6$	$33,5 \pm 0,5$	$21,8 \pm 0,3$	$27,3 \pm 0,7$

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

Таблиця 2 - Кількісний склад головних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів крові ураженої шкіри

Показники	Одиниці виміру	Головні клінічні прояви						Група контролю: здорові пацієнти (N=20)
		Пітіріаз	Негнійний фолікуліт	Пустульоз	Різнокольоровий лишай	Екзематиди Дар'є	Себорейний дерматит	
Кількість хворих з окремими проявами		42	33	21	23	46	56	
Лейкоцити крові	10 ⁹ /л	6,44±0,10	6,83±0,11*	5,95±0,13	7,42±0,15	7,68±0,12	8,77±0,12	6,81±0,16
Лімфоцити крові	10 ⁹ /л	1,58±0,03	1,71±0,03*	1,27±0,03	1,92±0,04	2,03±0,03	2,60±0,04	1,70±0,04
	%	24,5±0,4*	25,2±0,4*	21,1±0,5	26,0±0,5*	26,5±0,4	29,7±0,4	24,9±0,6
CD 3+ зрілі T-лімфоцити	10 ⁹ /л	1,10±0,02	1,15±0,02	0,76±0,02	1,21±0,02*	1,22±0,02*	1,48±0,02	1,24±0,03
	%	66,3±0,9*	66,9±1,0*	60,0±1,4	62,6±1,2	62,3±1,0	61,1±0,9	66,5±1,5
CD 4+ T-хелпери	10 ⁹ /л	0,63±0,01*	0,64±0,01*	0,30±0,01	0,71±0,01	0,81±0,01	1,10±0,02	0,64±0,02
	%	37,2±0,5*	37,5±0,6*	24,1±0,6	37,8±0,7*	39,6±0,6	42,5±0,6	36,9±0,8
CD 8+ T-цитотоксичні клітини	10 ⁹ /л	0,33±0,01*	0,36±0,01	0,22±0,01	0,31±0,01*	0,29±0,01	0,32±0,01*	0,32±0,01
	%	19,9±0,3	20,0±0,3	16,1±0,4	16,3±0,3	16,3±0,3	16,2±0,2	18,2±0,4
CD 22+ B-лімфоцити	10 ⁹ /л	0,16±0,01*	0,16±0,01*	0,07±0,01	0,20±0,01	0,23±0,01	0,25±0,01	0,17±0,01
	%	9,5±0,1*	9,4±0,2*	5,9±0,2	10,3±0,2	11,6±0,2	9,9±0,1*	9,7±0,2
CD 4+ / CD 8+	-	1,9±0,02	1,8±0,02	1,5±0,04	2,2±0,04*	2,7±0,04	3,3±0,04	2,1±0,04
Лейко-T-клітинний індекс	-	6,0±0,1*	5,9±0,1	7,7±0,2	6,1±0,1*	6,2±0,1*	5,9±0,1	6,2±0,1
Лейко-B-клітинний індекс	-	40,3±0,6*	43,7±0,7	58,0±1,3	39,0±0,7*	33,4±0,5	35,1±0,5	39,4±0,9

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

При аналізі досліджених показників клітинного імунітету було звернуто увагу на наявність певної тенденції до стабільності імунних розладів, що корелювала із закономірністю загального перебігу інфекційного процесу та відображала послідовність виникнення, розвитку та декомпенсації захисних реакцій клітинного імунітету.

Зміни у кількісному складі головних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у значній кількості випадків відрізнялися за напрямком та вираженістю у периферичній крові, взятої поза межами уражень та у вогнищах уражень досліджених хворих. Подібні особливості доцільно враховувати при призначенні хворим на МШ загальної імунокоригуючої терапії; окрім цього, вони є підставою для обґрунтування призначення хворим і локальної імунокоригуючої терапії.

Проведене дослідження також показало (Табл. 3), що у хворих на МШ мають місце визначені різноспрямовані зміни гуморального імунітету (зміни кількісного складу основних класів глобулінів та кількості пов'язаних з їх-

ньою продукцією клітин крові), що залежать як від виду найбільш маніфестної клінічної форми МШ, так, значною мірою, і від наявності у хворого інших клінічних форм цього дерматозу, особливостей його клінічних проявів та перебігу (поширеності, строків існування, частоти рецидивування, значення провокуючих факторів) та індивідуальних особливостей (віку хворого та характеру супутньої патології).

Даними порівняльного аналізу характеру змін гуморального імунітету було показано різницю імуногенезу себорейного дерматиту, різнокольорового лишая та екзематидів у порівнянні з незапальними та фолікулярними формами МШ. Порівняльний аналіз з даними про виникнення та розвиток окремих клінічних форм маласезійних уражень та даними аналізу показників клітинного імунітету показав також наявність певної стабільності і різниці змін гуморального імунітету, що, можливо, відображає закономірність і сутність імунопатогенезу цієї грибкової інфекції.

Таблиця 3 - Показники гуморального імунітету у досліджених хворих на маласезіоз шкіри

Показник	Одиниці виміру	Головні клінічні прояви						Група контролю: здорові пацієнти (N=20)
		Пітиріаз	Негнійний фолікуліт	Пустульоз	Різно-кольоровий лишай	Екзематиди Дар'є	Себорейний дерматит	
Кількість хворих з окремими проявами		42	33	21	23	46	56	
Ig G	г/л	13,47±0,19*	13,97±0,18*	10,17±0,26	15,58±0,26	13,70±0,18*	25,54±0,21	13,62±0,25
Ig M	г/л	1,25±0,02	1,24±0,02	1,02±0,03	1,83±0,04	1,32±0,01*	2,23±0,03	1,30±0,01
Ig A	г/л	2,14±0,03	2,08±0,03	1,83±0,04	2,13±0,04	2,17±0,03*	4,18±0,04	2,24±0,03
Ig A/B	±	9,75±0,14	10,1±0,17	13,7±0,26	9,96±0,20	9,24±0,13*	9,15±0,12*	8,93±0,18
Ig G/B	±	63,7±0,7	74,8±0,9	98,8±1,6	71,5±1,0	60,3±0,6	65,4±0,6	52,3±0,8
Ig M/B	±	6,15±0,07	7,19±0,11	9,98±0,16	8,33±0,17	5,86±0,07	5,27±0,05*	5,17±0,08

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

Дослідженням встановлено (Табл. 4), що у хворих на МШ мають місце різноспрямовані зміни стану клітинних факторів природної резистентності, характер спрямованості та ступінь яких залежать від особливостей клінічних проявів та перебігу цього дерматомікозу, індивіду-

альних особливостей хворих (віку, наявності супутніх хронічних запальних або алергічних захворювань) та суттєво відрізняються за напрямком та вираженістю у периферичній крові ураженої та неуразеної шкіри.

Таблиця 4 - Показники стану клітинних факторів природної резистентності хворих на маласезіоз шкіри

Показники (Одиниці виміру)			Пітиріаз (N=42 особи)	Негнійний фолікуліт (N=33 особи)	Пустульоз (N=21 особа)	Різно- кольоровий лишай (N=23 особи)	Екземати- ди Дар'є (N=46 осіб)	Себорей- ний дерма- тит (N=56 осіб)	Група контролю: здорові пацієнти (N=20 осіб)
ФІ (%)	Кров пальців рук		48,4±0,7	47,7±0,9	85,4±2,1	42,1±0,9	44,8±0,7	38,4±0,5	77,4±1,6
	Кров ураженої шкіри		42,4±0,7	43,4±0,8	88,3±2,2	48,2±1,0	41,0±0,6	42,2±0,6	78,6±1,8
ФЧ	Кров пальців рук		4,35±0,06	4,72±0,08	8,34±0,21	4,54±0,09	5,12±0,08	4,48±0,06	6,13±0,13
	Кров ураженої шкіри		3,15±0,04	3,76±0,07	8,20±0,21	5,16±0,10	4,28±0,06	3,97±0,05	6,34±0,14
НСТ- тест (% нейтро- філів)	Кров пальців рук		17,1±0,3	20,6±0,4	32,2±0,7	14,2±0,3	37,5±0,5	36,2±0,5	22,4±0,5
	Кров ураженої шкіри		18,2±0,3	17,6±0,3	38,8±0,9	13,0±0,3	41,9±0,6	43,6±0,6	21,0±0,5
Нейтро- філи (10 ⁹ /л)	Кров пальців рук		3,75±0,05	3,48±0,06	2,63±0,05	3,55±0,06	4,46±0,06	5,05±0,06*	4,93±0,10
	Кров ураженої шкіри		3,79±0,06	4,15±0,06	3,75±0,08	4,42±0,09	4,52±0,06	4,66±0,06*	4,85±0,10
CD 16+ NK-клі- тини	Кров паль- ців рук	10 ⁹ /л	0,17±0,01	0,18±0,01	0,22±0,01	0,31±0,01	0,29±0,01	0,28±0,01*	0,26±0,01
		%	9,9±0,1	10,6±0,2	24,1±0,5	16,7±0,3	15,8±0,2	13,1±0,2	12,4±0,3
	Кров ура- женої шкі- ри	10 ⁹ /л	0,31±0,01*	0,32±0,01*	0,35±0,01	0,38±0,01	0,44±0,01	0,66±0,01	0,31±0,01
		%	19,3±0,3*	19,4±0,3*	27,2±0,6	20,1±0,4*	22,4±0,3	25,9±0,3	19,2±0,4

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

Найбільш характерними для МШ можна вважати зниження показників клітинних факторів природної резистентності: ФЧ, ФІ, НСТ-тесту, кількості CD 16+ NK-клітин.

Інший характер змін ФЧ, ФІ, НСТ-тесту, кількості CD 16+ NK-клітин у хворих з пустульозом та кількості CD 16+ NK-клітин при запально-алергічних формах МШ (різнокольоровий лишай, екзематида Дар'є, себорейний дерматит), – враховуючи стадійний метаморфоз проявів цього захворювання, – можна розцінювати, як поступове напруження частини системи клітинних факторів природної резистентності (зокрема, природні кілери) і поступову депресію фагоцитозу у процесі розвитку патологічного процесу. Подібні зміни можна розцінювати, як прояви не стільки органічних, скільки функціональних порушень природної резистентності організму хворих на МШ, що є характерними для порушень адаптаційного плану.

Порівняння показників при початкових формах МШ (пітиріазі та негнійному фолікуліті) з показниками групи контролю дає можливість припустити, що підставою для розвитку та формування цього дерматозу у хворих є зниження показників клітинних факторів природної резистентності. Отримані дані дослідження також дають змогу вважати, що імунопатогенезом формування такої форми МШ, як пустульоз, є розвиток гіперергічної реакції клітинних факторів природної резистентності при недостатності інших факторів та систем імунітету.

Дослідження обміну стероїдних гормонів (Табл. 5) показало, що у хворих на МШ мають місце вірогідні визначені зміни показників вмісту:

- кортизолу;
- загального тестостерону;
- естрадіолу та прогестерону сироватки крові;

- насамперед – загального тестостерону (особливо, у жінок), –

які вибірково пов'язані між собою, залежать від домінуючої, у комбінації декількох одночасно існуючих у хворого, клінічної форми, а також від особливостей клінічних проявів та перебігу дерматозу та мають взаємний зв'язок (або обумовленість) з супутніми ендокринопатіями (хронічними захворюваннями щитоподібної залози, яєчників, простати та органів калитки) і захворюваннями алергічного та псевдоалергічного генезу.

Найбільш характерним для патогенезу цього дерматомікозу можна вважати підвищення рівня загального тестостерону сироватки крові, що може пояснювати наявність характерних особливостей цього захворювання, пов'язаних з віком та статтю хворих.

У хворих з будь-якою комбінацією клінічних форм МШ, серед яких за маніфестністю клінічних проявів (гостротою, поширеністю чи рецидивуванням) домінував пітиріаз, негнійний фолікуліт або різнокольоровий лишай, мало місце підвищення рівня кортизолу сироватки крові, який у значній кількості хворих з проявами різнокольорового лишаю досягав верхньої межі норми, – що можна розцінювати, як певні прояви предиспозиції до розвитку такого роду уражень шкіри.

Значення ендокринологічних змін для патогенезу цього дерматозу було також підтверджене наявністю підвищення коефіцієнтів кореля-

Таблиця 5 - Показники вмісту стероїдних гормонів крові досліджених хворих на маласезіоз шкіри

Показники (Одиниці виміру)	Пітиріаз (N=42 особи)	Негнійний фолікуліт (N=33 особи)	Пустульоз (N=21 особа)	Різно-кольоровий лишай (N=23 особи)	Екзематида Дар'є (N=46 осіб)	Себорейний дерматит (N=56 осіб)	Група контролю: здорові пацієнти (N=20 осіб)
Кортизон (нмоль/л)	398,7±6,2	362,6±6,8	316,8±10,5*	407,2 ± 8,0	287,7 ± 4,5	304,6 ± 5,6	321,4±6,6
Тестостерон (чоловіки) (нмоль/л)	24,2 ± 0,4	26,8 ± 0,5	22,9 ± 0,5	19,3 ± 0,5*	18,9 ± 0,3*	25,2 ± 0,3	18,5 ± 0,4
Тестостерон (жінки) (нмоль/л)	1,96± ,03	2,05±0,04	1,64 ± 0,04	2,12 ± 0,05	1,83 ± 0,03	2,07 ± 0,03	1,05±0,02
Естрадіол (пг/мл)	138,5±2,2	174,2±2,9	156,4 ± 2,6	170,5±3,6*	192,5 ± 3,0	113,6 ± 1,7	165,5±3,9
Прогестерон (нг/мл)	14,2±0,2*	14,3±0,2*	12,8 ± 0,3	14,6 ± 0,3*	15,2 ± 0,2	11,2 ± 0,2	14,0 ± 0,3

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

ції між рівнем досліджених гормонів та значеннями факторів, провокуючих трансформації та рецидиви МШ, пов'язаних з функціонуванням ендокринної системи (стреси, вікові та фізіологічні гормональні зміни).

Дослідження особливостей мінерального обміну (Табл. 6) показало, що у значної кількості хворих на МШ мають місце пов'язані між со-

бою зміни показників мінерального обміну (насамперед – іонів кальцію, натрію та магнію), що залежать від домінуючої, у комбінації декількох одночасно існуючих у хворого, клінічної форми МШ, особливостей клінічних проявів та перебігу дерматозу і мають взаємний зв'язок (а може й обумовленість) з супутніми захворюваннями алергічного та псевдоалергічного генезу, ендокринопатіями.

Таблиця 6 - Показники мінерального обміну досліджених хворих на маласезіоз шкіри

Показники	Одиниці виміру	Головні клінічні прояви						Група контролю: здорові пацієнти (N=20 осіб)
		Пітиріаз	Негнійний фолікуліт	Пустульоз	Різно-кольоровий лишай	Екзематида Дар'є	Себорейний дерматит	
Кількість хворих з окремими проявами		42	33	21	23	46	56	
Кальцій сироватки	ммоль/л	2,4 ± 0,1*	2,3 ± 0,1*	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,1*	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,4 ± 0,1
Калій сироватки	ммоль/л	4,4 ± 0,1*	4,2 ± 0,2*	4,9 ± 0,2	4,3 ± 0,2*	4,1 ± 0,1*	4,5 ± 0,1*	4,3 ± 0,2
Натрій сироватки	ммоль/л	147,6 ± 1,8	147,9 ± 1,4	140,8 ± 1,4*	148,4 ± 2,1	147,7 ± 1,6	148,2 ± 1,6	142,5 ± 1,9
Магній сироватки	ммоль/л	0,83 ± 0,03*	0,87 ± 0,03*	0,84 ± 0,04*	0,82 ± 0,04*	0,64 ± 0,03	0,67 ± 0,03	0,85 ± 0,03

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

У хворих з будь-якою комбінацією клінічних форм МШ, серед яких за маніфестністю клінічних проявів (гостротою, поширеністю чи рецидивуванням) домінував себорейний дерматит, екзематида Дар'є або маласезійний пустульоз, визначалося зниження рівня кальцію сироватки крові.

У хворих з домінуванням себорейного дерматиту та екзематидами Дар'є має місце взаємний зв'язок між зниженням рівня кальцію сироватки крові, зниженням рівня магнію сироватки та підвищенням рівня натрію сироватки; у хворих з маласезійним пустульозом встановлено існування зв'язку зниження рівня кальцію та підвищення рівня калію сироватки крові.

Найбільш притаманним для МШ можна вважати підвищення рівня натрію сироватки крові, що мало місце у більшості обстежених. Враховуючи зв'язок рівня іонів натрію з концентрацією його хлориду та характером потовиділення, екстремальну галотолерантність грибів роду *Malassezia* та спроможність їх існувати при підвищеній концентрації саме натрію хлориду, можна припустити першопричинне значення цих змін мінерального обміну у розвитку МШ.

Дослідження ліпідного обміну (Табл. 7) показало, що у хворих на МШ, – головним чином, при запально-алергічних його проявах, – має місце вторинна дисліпемія, ступінь та напрямок

змін складових якої вибірково пов'язані між собою, залежні від:

- домінуючої, у комбінації декількох одночасно існуючих у хворого, клінічної форми;
- особливостей клінічних проявів (наявності та форм інших одночасно існуючих проявів МШ, поширеності уражень шкіри);
- перебігу дерматозу (загального характеру перебігу та характеру рецидивування), –
- та мають взаємний зв'язок (або обумовленість) із супутніми захворюваннями й окремими індивідуальними особливостями обстежених. У загальному вигляді встановлені зміни ліпідного обміну відображали визначену тенденцію МШ до стадійної трансформації.

У хворих з пітиріазом та негнійним маласезійним фолікулітом – формами, з яких починається маласезійне ураження шкіри, – зміни показників ліпідного обміну були менш вираженими, ніж у хворих з розвиненим патологічним процесом, що проявлявся екзематидами, різнокольоровим лишаєм та себорейним дерматитом.

Аналіз даних дослідження особливостей ліпідного обміну дозволив визначити, що найбільш характерним для патогенезу МШ є підвищення рівня загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів, що супроводжується збільшенням коефіцієнту атерогенності. Відмінність визначених змін досліджених показників у па-

Таблиця 7 - Показники ліпідного обміну досліджених хворих на маласезіоз шкіри

Показники	Одиниці виміру	Головні клінічні прояви						Група контролю: здорові пацієнти (N=20 осіб)
		Пітиріаз	Негнійний фолікуліт	Пустульоз	Різно-кольоровий лишай	Екземати-ди Дар'є	Себорей-ний дерматит	
Кількість хворих з окремими проявами		42	33	21	23	46	56	
Загальний холестерин	ммоль/л	4,37±0,07*	4,34±0,08*	4,52±0,10*	4,95±0,10	5,38±0,08	5,24±0,07	4,41±0,09
Холестерин ЛПВЩ	ммоль/л	1,42±0,02	1,41±0,02	1,32±0,03*	1,02±0,02	0,93±0,02	0,98±0,02	1,33±0,03
Холестерин ЛПНЩ	ммоль/л	2,35±0,03*	2,43±0,04*	2,35±0,05*	3,12±0,05	3,24±0,05	3,32±0,04	2,38±0,05
Тригліцериди	ммоль/л	1,36±0,02*	1,22±0,02	1,64±0,04	1,78±0,03	2,15±0,03	2,22±0,03	1,42±0,08
Коефіцієнт атерогеності	1	3,14±0,05	3,24±0,05*	3,40±0,06*	4,92±0,09	5,77±0,08	5,44±0,07	3,32±0,08

ПРИМІТКИ: * – різниця з групою контролю виходить за 5-відсотковий рівень достовірності.

цієнтів з різними формами МШ можна пояснити відмінністю патогенезу цих уражень – розвитком запалення та компенсаторних реакцій макроорганізму при подальшому прогресування захворювання.

Визначення об'єктивних, науково обґрунтованих рівнів (типів) виявлених порушень та розподіл хворих на МШ у клініко-терапевтичні групи. Задача розподілу досліджуваної сукупності відповідно до значної кількості різних показників та взаємних зв'язків цих показників була вирішена шляхом проведення кластерного аналізу, результати якого показали, що хворі на МШ за особливостями клінічних проявів, перебігу захворювання та змінами лабораторних показників розподілилися на чотири групи:

- **перша клініко-терапевтична група** містила 75 хворих, в яких у клінічній картині дерматозу переважали явища пітиріазу шкіри волосистої частини голови або негнійного фолікуліту тулуба та кінцівок, що поєднувалися з проявами інших поверхневих (лускатих) незапальних форм (керозом Дар'є, поширеним та обмеженим пітиріазом шкіри тулуба та кінцівок) та негнійних фолікулярних клінічних форм МШ (комедонами та фолікулярним екзематидом Дар'є); без суттєвих загальних та локальних змін імунологічної реактивності та неспецифічних факторів захисту, або з незначним зменшенням ІРІ – до $1,8 \pm 0,2$ (проти $2,1 \pm 0,2$ у контролі) без вираженої відмінності показників крові ураженої та неуразованої шкіри; з незначним зниженням вмісту *Ig* (переважно – *Ig M* та *Ig A*); зі зниженням показників клітинних факторів природної резистентності (пере-

важно – у крові ураженої шкіри); з підвищенням рівнів кортизолу – до $383,7 \pm 39,0$ нмоль/л (проти $321,4 \pm 29,6$ нмоль/л у контролі) та тестостерону (у чоловіків – $25,5 \pm 2,6$ проти $18,5 \pm 1,8$ нмоль/л у контролі; у жінок – $2,0 \pm 0,2$ проти $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л у контролі); без суттєвих змін показників обміну ліпідів та електролітів крові;

- **друга клініко-терапевтична група** містила 71 хворого; у цих хворих у клінічній картині дерматозу переважали явища непоширених запальних та запально-алергічних форм МШ (себорейний дерматит шкіри волосистої частини голови, тулуба та кінцівок; псоріазиформний та пітиріазиформний та фолікулярний екземати-ди Дар'є; різнокольоровий лишай), що також поєднувалися з керозом Дар'є, комедонами та негнійним фолікулітом; з явищами дисоціації *T*- / *B*-лімфоцитів за рахунок зменшення кількості *T*-лімфоцитів при нормальному числі *B*-лімфоцитів; зменшенням ІРІ (зі зменшенням *CD* 4+ та збільшенням *CD* 8+) та зниженням функціональних показників клітинних факторів природної резистентності (ФЧ та ФІ) зі значною відмінністю імунологічних показників у крові ураженої та ураженої шкіри; з помірним загальним підвищенням концентрації *Ig G*, *Ig M* та незначною диспропорцією їх відношень; незначним підвищенням рівня тестостерону у чоловіків ($19,0 \pm 2,0$ проти $18,5 \pm 1,8$ нмоль/л у контролі) та у жінок ($2,0 \pm 0,2$ проти $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л у контролі); без суттєвих змін показників мінерального обміну, але з явищами дисліпемії з помірним підвищенням рівнів загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів зі зниженням кількості ХС ЛПВЩ;

- третя клініко-терапевтична група містила 54 хворих з поширеними, ексудативними чи швидко прогресуючими запальними та запально-алергічними формами МШ, переважно – себорейним дерматитом, псоріазиформним та пітиріазиформним екзематидами Дар'є, що поєднувалися також з керозом Дар'є, пітиріазом волосистої частини голови, тулуба та кінцівок, комедонами, негнійним фолікулітом та фолікулярними екзематидами; для хворих цієї групи були характерні наявність супутніх алергічних чи псевдоалергічних захворювань, а також прояви імунологічної недостатності з ознаками порушень регуляції, загальними ознаками напруження та недостатньої компенсації імунної відповіді, відносною недостатністю В-ланки імунітету, загальними ознаками імуносупресії та локальними ознаками підвищення сенсibiliзації та розвитку алергії, що проявлялося:

- 1) підвищенням кількості лейкоцитів;
- 2) підвищенням абсолютного числа лімфоцитів, $CD\ 3+$ зрілих T -лімфоцитів (у крові неуразеної шкіри – до $1,38 \pm 0,15$ проти $1,22 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$), $CD\ 4+$ T -хелперів та $CD\ 22+$ B -лімфоцитів (у крові неуразеної шкіри – до $0,35 \pm 0,04$ проти $0,25 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$) та з вираженою різноспрямованістю абсолютних та відносних показників та імунних змін у крові ураженої та неуразеної шкіри;
- 3) зниженням ФЧ та ФІ при збільшенні абсолютного числа та відносної кількості $CD\ 16+$ NK -клітин та підвищенні бактерицидної активності фагоцитуючих клітин за даними НСТ-тесту;
- 4) суттєвим збільшенням вмісту $Ig\ G$, $Ig\ M$ та $Ig\ A$ (підвищенням $Ig\ G$ – до $22,5 \pm 1,9$ проти $13,6 \pm 1,1$ г/л у контролі; $Ig\ M$ – до $2,1 \pm 0,2$ проти $1,3 \pm 0,05$ г/л у контролі; $Ig\ A$ – до $3,6 \pm 0,4$ проти $2,2 \pm 0,2$ г/л у контролі), з диспропорцією їх відношень;

5) ознаками абсолютної чи відносної недостатності надниркових залоз (зниженням рівня кортизолу – до $295,4 \pm 30,2$ проти $321,4 \pm 29,6$ нмоль/л у контролі);

6) підвищенням рівня тестостерону (у чоловіків $21,4 \pm 2,5$ проти $18,5 \pm 1,8$ нмоль/л у контролі; у жінок – до $1,8 \pm 0,2$ проти $1,0 \pm 0,1$ нмоль/л у контролі);

7) явищами дисліпемії з суттєвим підвищенням рівня загального холестерину (до $5,3 \pm 0,5$ проти $4,4 \pm 0,4$ ммоль/л у контролі), ЛПНЩ та тригліцеридів і зниженням кількості ХС ЛПВЩ;

8) змінами показників мінерального обміну (зниженням рівня кальцію – до $2,1 \pm 0,4$ проти $2,4 \pm 0,2$ ммоль/л у контролі та магнію – до $0,6 \pm 0,2$ проти $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л у контролі);

- четверта клініко-терапевтична група містила 21 хворого із гнійно-запальними формами МШ (маласезійним пустульозом), що поєднувалися з явищами керозу Дар'є, пітиріазом волосистої частини голови, тулуба та кінцівок, а також з негнійним фолікулітом; у хворих цієї групи відмічалися прояви загальних декомпенсаторних імунорегуляторних порушень із наявністю ознак депресії T - та B -клітинної ланок імунітету та імуносупресії зі значним зменшенням абсолютного числа та відносної кількості усіх популяцій і субпопуляцій імуніцитів:

1) лейкопенією, лімфопенією;

2) зменшенням абсолютної та відносної кількості $CD\ 3+$ (у крові неуразеної шкіри – до $0,54 \pm 0,06$ проти $1,22 \pm 0,11 \cdot 10^9/\text{л}$ у контролі), $CD\ 8+$ (у крові неуразеної шкіри – до $0,14 \pm 0,02$ проти $0,32 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ у контролі) і, особливо, $CD\ 4+$ лімфоцитів (у крові неуразеної шкіри – до $0,25 \pm 0,04$ проти $0,63 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ у контролі);

3) збільшенням лейко- B -клітинного індексу, більш вираженим у крові, взятої з неуразеної шкіри;

4) значною відмінністю показників крові, взятої з пальців рук та ураженої шкіри;

5) зниженням концентрації $Ig\ G$, $Ig\ M$ та $Ig\ A$ ($Ig\ G$ – до $10,17 \pm 1,18$ проти $13,62 \pm 1,13$ г/л у контролі, $Ig\ M$ – до $1,02 \pm 0,12$ проти $1,30 \pm 0,05$ г/л у контролі та $Ig\ A$ – до $1,83 \pm 0,20$ проти $2,24 \pm 0,15$ г/л у контролі) та диспропорцією їх відношень;

6) явищами гіперергічної реакції клітинних факторів природної резистентності (збільшенням фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу та показників НСТ-тесту), – без суттєвих змін показників метаболізму стероїдів, ліпідів та мінералів.

Визначення диференційованих показань, розробка методики комплексної таргетної терапії хворих на МШ та оцінка її ефективності, визначення головних принципів та підходів до раціональної курації хворих. Для запропонованої комплексної патогенетичної терапії хворих на МШ використовувалися препарати, дія яких була спрямована на виявлені в процесі дослідження зміни і які призначалися

хворим диференційовано, залежно від характеру і ступеня вираженості змін.

Дисоціація імунологічних показників крові неураженої та ураженої шкіри була підставою для цілеспрямованого застосування локальної імуномодуючої терапії:

- розчином Протефлазиду – на ділянки з незапальними ураженнями;
- топічних кортикостероїдів – на запально-алергічні прояви МШ з урахуванням відомих рекомендацій.

Усім хворим було призначено:

а) загальну етіотропну протигрибкову терапію:

- перорально Флюконазол – 50 мг один раз на добу, 2-4 тижні, чи 150-300 мг один раз на тиждень, 2-8 тижнів;
- або ітраконазол – 100 мг один раз на добу, 28 днів, чи по 200 мг 14 днів;
- або кетоконазол – 200 мг один раз на добу, один місяць;

б) місцеву етіотропну терапію:

- нанесення 1- або 2-відсоткової пасті «Сульсена» на вологу шкіру та волосся на 1-8 годин щоденно, 10-14 днів, а потім – щотижнево;
- або крему чи шампуню із кетоконазолом, з піритіоном цинку, циклопіроксом або октопіроксом – подібно.

Хворим із запально-алергічними проявами МШ (різнокольоровим лишаям та екзематидами) було призначено комбіновану етіо-патогенетичну локальну терапію антимікотиками у поєднанні з кортикостероїдами (крем «Травокорт», що містить антимікотик імідазол – ізоконазолу нітрат та кортикостероїд – дифлукортолону валерат).

В якості засобу неспецифічної імуномодуючої та стимулюючої терапії хворим призначали Тіотріазолін – по 2,0 мл 2,5-відсоткового розчину внутрішньом'язово, протягом 10 днів, а потім – по 1-2 табл. 3-4 рази на добу, протягом 20-30 днів.

Медикаментозне лікування всім дослідженим хворим проводилося у комбінації з:

- фізіотерапією (загальним УФО у слабодозових чи еритемних дозах) з урахуванням стадії, клінічних та локальних особливостей окремих проявів МШ;
- призначенням дієти із зниженням у раціоні жирів, збільшенням білків, вітамінів, мікроелементів та ліпотропних харчових продуктів.

Додатково, у залежності від групи, до якої віднесено того чи іншого хворого, було призначено:

- 53 хворим **першої групи**:

1) Протефлазид усередину по схемі: 5 крапель 3 рази на добу, один тиждень, потім по 10 крапель 3 рази на добу, 2 тижні та 8 крапель 3 рази на добу, один тиждень, з повторенням курсу через місяць за необхідністю;

2) Протефлазид локально, у вигляді примочок або зрошень (з розрахунку: 1,5 мл Протефлазиду на 10 мл фізіологічного розчину NaCl) 3 рази на добу, 14 днів;

- 50 хворим **другої групи**:

1) Протефлазид усередину, як наведено вище, або Циклоферон внутрішньом'язово – по 2 мл 12,5-відсоткового розчину один раз на добу в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19-й день курсу лікування, чи внутрішньо у таблетках – по 2-4 табл. один раз на добу в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 та 23-й день лікування;

2) Ессенціале Форте *H* внутрішньо – по 2 капсули 2-3 рази на добу;

3) АУФОК (аутоультрафіолетове опромінювання крові) – 2 рази на тиждень, 12-14 процедур;

- 33 хворим **третьої групи**:

1) неспецифічна гіпосенсибілізуюча терапія з використанням антигістаміних протиприступних засобів, кортикостероїдів – системно та локально за загальноприйнятими схемами;

2) препарати кальцію та магнію – у комбінації з аутогемотерапією (3, 5, 7, 9, 12, 15, 15 мл крові внутрішньом'язово через день);

3) Циклоферон – внутрішньом'язово чи внутрішньо у таблетках;

4) Ессенціале Форте *H*, – як наведено вище;

- 11 хворим **четвертої групи**:

1) Протефлазид – усередину або Циклоферон – внутрішньом'язово чи внутрішньо у таблетках;

2) Протефлазид – локально;

3) аутогемотерапію або АУФОК, – як наведено вище.

У випадках наявності у хворих супутніх інших дерматологічних захворювань, лікування МШ доцільно проводилося паралельно у комплексі з препаратами, які традиційно призначаються з метою терапії цих дерматозів.

Зважаючи на наявність стадійності уражень

шкіри, лікування досліджених хворих проводилося у три етапи, з урахуванням особливостей усіх одночасно існуючих форм МШ.

На **першому етапі** лікування (який тривав у середньому 7-12 днів) проводилася активна терапія хворих при загостреннях та маніфестації проявів МШ.

На **другому етапі** (який тривав у середньому 3-4 тижні, при спостереженні лікаря 2-3 рази на тиждень) пацієнти продовжували:

- лікування остаточних явищ дерматозу;
- обстеження та лікування супутньої патології;
- проведення комплексу протирецидивних та протиепідемічних заходів, зокрема визначення та попередження дії провокуючих факторів.

Оцінка ефективності розробленої диференційованої комплексної терапії проводилася шляхом порівняльного аналізу клініко-лабораторних даних, отриманих у результаті лікування 147 досліджуваних пацієнтів за запропонованою методикою та 74 пацієнтів, лікованих звичайними методами (за найбільш маніфестними клінічними формами існуючого у них МШ):

- 53 хворих першої, 50 – другої, 33 – третьої та 11 – четвертої групи були проліковані запропонованим методом комплексної диференційованої терапії (з урахуванням усіх одночасно існуючих у них проявів МШ);

- 22 хворих першої, 21 – другої, 21 – третьої та 10 – четвертої групи були проліковані звичайними методами (за найбільш маніфестними клінічними формами цієї інфекції).

При аналізі ефективності призначеної терапії було звернуто увагу на терміни стабілізації, строки регресу висипних елементів та суб'єктивних порушень, ступінь та повноту корекції порушень імунітету, неспецифічних факторів захисту, досліджених показників обміну. За даними подальшого спостереження, аналізувалися частота рецидивів, їх характер, прогресування патологічного шкірного процесу, стійкість результатів проведеної раніше терапії. При порівняльному дослідженні ефективності запропонованої комплексної терапії, хворі групи порівняння отримували базову комплексну терапію найбільш маніфестних клінічних проявів (клінічної форми) МШ відповідно до існуючих вітчизняних стандартів, без урахування інших існуючих проявів маласезійної інфекції шкіри.

У процесі лікування за запропонованою методикою у жодного з 147 досліджуваних хворих

не було відмічено негативного впливу призначених препаратів і процедур у цілому на організм і на перебіг МШ. При цьому необхідно відзначити, що у пацієнтів підгруп порівняння проведення протигрибкової (особливо – місцевої терапії) та лікування кортикостероїдами у значній кількості випадків (26 осіб) призвело до розвитку явищ піодермії (фолікулітів та вугрової хвороби), а проведення неспецифічної гіпосенсибілізуючої терапії без призначення етіотропних засобів призводило до прогресування явищ незапальних (поверхневих та фолікулярних) клінічних форм МШ (керозу, пітиріазу та негнійного фолікуліту), – що потребувало додаткового лікування.

При порівняльному аналізі найближчих результатів проведеної терапії, у пацієнтів **першої головної підгрупи** (яких було ліковано запропонованим методом) було відмічено статистично вірогідне зменшення термінів регресу лущіння уражень пітиріазу (3-4-й день лікування у пацієнтів головної підгрупи проти 10-12 днів – у пацієнтів підгрупи порівняння) та значно кращий результат лікування інших проявів МШ – повний регрес проявів:

- керозу – на 14-20-й день лікування;
- негнійного фолікуліту та комедонів – на 24-29-й день лікування;
- фолікулярних екзематидів – на 7-10-й день лікування, –

у той час як у пацієнтів першої підгрупи порівняння повного регресу перелічених проявів патології не відмічалось.

У пацієнтів **другої головної підгрупи** (у порівнянні з пацієнтами другої підгрупи порівняння, яких лікували за методикою лікування різнокольорового лишая окремо) явища запалення цієї клінічної форми МШ регресували статистично вірогідно у більш короткі строки (у середньому – на 5-8 днів раніше). При цьому необхідно відзначити, що призначення локальної протигрибкової терапії шампунями з кетоконазолом протягом 5 днів (як це було рекомендовано виробником) було, безсумнівно, недостатнім: запальні явища дерматозу регресували пізніше кінця локальної терапії, і результат лікування визначався проведенням системної терапії і був суттєво гіршим без проведення фізіотерапії (ЗУФО). До недоліків традиційного лікування цих хворих також можна додати пізніші строки регресу явищ пітиріазу та керозу шкіри, а також відсутність повного регресу фолікулярних проявів МШ (комедонів та

негнійного фолікуліту), – у той час як у пацієнтів другої головної підгрупи показники регресу цих проявів МШ не відрізнялися від показників терапії пацієнтів першої головної підгрупи. Результати лікування хворих другої головної підгрупи, які мали прояви запально-алергічних клінічних форм МШ (екзематида Дар'є та себореїний дерматит), довели, що урахування грибової етіології процесу (особливо, завдяки лікуванню комбінованими протигрибково-гіпосенсибілізуючими засобами локальної терапії) дозволяє значно скоротити строки регресу запальних явищ (у середньому – на 6-8 днів), запобігти загостренню запального процесу та супутньої патології шкіри.

У пацієнтів **третьої головної підгрупи** (яких було ліковано запропонованим методом, з урахуванням етіології дерматозу та різноманітності його одночасно існуючих форм) було також відмічено статистично вірогідне зменшення термінів регресу запальних явищ уражень шкіри (еритеми, мокнуття) – у середньому, на 7-8 днів, а також регрес (у строки, аналогічні строкам регресу цих проявів патології у пацієнтів інших головних підгруп) явищ пітиріазу, керозу та фолікулярних проявів МШ (комедонів та негнійного фолікуліту), – чого не було у хворих, лікованих за загальноприйнятою методикою. До суттєвих недоліків традиційної терапії можна також віднести трансформацію запально-алергічних форм МШ у фолікулярні та поверхневі (лускуваті) незапальні форми (ксероз, пітиріаз), що маніфестували протягом (або відразу наприкінці) локальної кортикостероїдної терапії.

У пацієнтів **четвертої головної підгрупи** відмічалось суттєве зменшення строків регресу явищ запалення при проявах пустульозу (повний регрес гіперемії – на 8-12-й день лікування проти 16-20 днів у підгрупі порівняння) та загоєння дефектів шкіри (на 20-24-й день проти 28-32 днів у підгрупі порівняння). При цьому звертала на себе увагу помітна тенденція у пацієнтів головної підгрупи до загоєння явищ пустульозу з мінімальними вторинними (стійкими) явищами, – у жодного з них явища пустульозу не регресували з виникненням гіпертрофічних рубців, глибокої атрофії шкіри, стійких порушень пігментації або ангіоматозу (тоді ж як у всіх пацієнтів підгрупи порівняння такі явища – окремо або в комбінації – мали місце). До того ж у пацієнтів четвертої підгрупи порівняння не відмічалось повного регресу незапальних фолікулярних проявів МШ (комедонів та негнійного

фолікуліту), у той час як у пацієнтів, пролікованих запропонованим методом комплексної терапії, ці прояви регресували у терміни, подібні таким для пацієнтів перших трьох головних підгруп. Прояви пітиріазу у пацієнтів четвертої підгрупи порівняння без додаткового місцевого лікування регресували лише на 14-16-й день лікування (проти 3-4-го дня лікування у пацієнтів головної групи).

Підсумовуючи дані порівняльного аналізу найближчих клінічних результатів лікування пацієнтів усіх чотирьох груп, можна зауважити, що в усіх пацієнтів головних підгруп, яких було ліковано за запропонованою методикою комплексної терапії, було досягнуто регресу всіх проявів МШ, у той час як неврахування всіх наявних проявів цього дерматомікозу у пацієнтів підгруп порівняння і лікування їх лише за формою найбільш маніфестних проявів маласезійної інфекції призводило не тільки до подовження строків регресу проявів патології, але й характеризувалося відсутністю регресу певної її частини (головним чином, фолікулярних форм).

При проведенні лікування за запропонованою методикою, у досліджених хворих не було жодного випадку загострення МШ або супутніх захворювань; не були також зареєстровані побічні дії призначених медикаментозних засобів і процедур, що вимагало б зміни або припинення проводимої терапії.

Загальна тривалість лікування (першого етапу – етапу активної терапії) у досліджуваних хворих, яким проводилася терапія за запропонованою методикою, не перевищувала термінів, рекомендованих нормативами МОЗ України для хворих з такою патологією.

Необхідно відмітити, що значне поширення маласезійної інфекції та значне обсіменіння грибами роду *Malassezia* у доквіллі (серед людей та тварин) та побуті є підґрунтям для реінфекції та розвитку рецидивів захворювання. Сприяючим моментом для розвитку рецидивів, значною мірою, є і те, що розвиток МШ у хворих базується на індивідуальних морфологічних та фізіологічних особливостях їхнього організму (особливості структури шкіри, вікові та статеві особливості обміну та резистентності організму тощо), що не підлягають корекції.

Аналіз анамнестичних даних досліджених хворих показав, що припинення специфічної терапії при регресі явищ дерматозу – навіть при послідовному проведенні комплексу гігієнічних

заходів – було у минулому причиною рецидивів МШ у переважній більшості досліджених хворих.

Проведене дослідження особливостей змін імунітету, гормонального та біохімічного обміну хворих на МШ показало, що після регресу явищ дерматозу (двох попередніх етапів лікування) досліджені показники (у своїй більшості – показники імунітету та неспецифічних факторів захисту у місцях уражень) відрізнялися від показників пацієнтів групи контролю; на відновлення цих змін потребувався додатковий час.

Наведені вище моменти були підставою для обґрунтування та призначення **третього етапу** лікування – протирецидивної підтримуючої терапії, яка включала:

- періодичне (раз на тиждень) локальне нанесення пастки «Сульсена» на шкіру тулуба та кінцівок;

- закінчення курсів імуномодуючої терапії;

- підтримуючу гіпосенсибілізуючу терапію кортикостероїдами подовженої дії – в окремих випадках поширених алергічних форм (себореїного дерматиту, псоріазиформного екзема-тиду Дар'є);

- неспецифічну стимулюючу терапію (вітамінотерапію, прийом адаптогенів);

- фізіотерапію (загальне УФО, бальнеотерапію).

Проведення комплексу загальних гігієнічних та протиепідемічних заходів, лікування супутньої патології доповнювали медикаментозні та фізіотерапевтичні призначення. Для запобігання рецидивів та реінфекції захворювання проводилося виявлення та лікування контактних осіб, дезінфекція одягу, білизни та предметів побуту.

Цей етап лікування проводився без відриву хворих від їхнього звичайного життя та праці й тривав у середньому 5-6 місяців. Хворим було рекомендовано регулярно приходити до лікаря для огляду (у середньому – раз на 1-2 місяці) та звертатися до лікаря у разі виникнення та дії провокуючих факторів. В останньому випадку хворим необхідно було призначення та проведення превентивного лікування, у залежності від характеру, особливостей дії провокуючих факторів та чутливості хворого до їх впливу.

Для попередження загострень МШ у наслідок:

- виникнення чи загострення гострозапальних захворювань, пацієнтам призначалися:

- 1) нестероїдні протизапальні препарати;

- 2) в окремих випадках – неспецифічна тканинна терапія (аутогемотерапія, стимулятори обміну, вітаміни);

- 3) протівірусні препарати;

- 4) протигрибкові засоби (у разі необхідності призначення протимікробних препаратів);

- порушення травлення та виникнення чи загострення захворювань органів травлення, пацієнтам призначалися, за показаннями:

- 1) ферментні, антигістамінні препарати;

- 2) препарати, коригуючі моторику та кінетику шлункового тракту та ін.;

- дії емоційно-стресових факторів, пацієнтам призначалися, за показаннями:

- 1) транквілізуючі засоби, антидепресанти;

- 2) курси психокоригуючої терапії.

Порівняння частоти та строків рецидивування МШ у пацієнтів основної групи та групи порівняння (що лікувалися традиційними методами і яким не призначалися наведені вище протирецидивні заходи) дозволило зробити висновок про безсумнівну ефективність таких протирецидивних заходів у лікуванні МШ.

Несвоєчасне звернення до лікаря при виникненні та дії провокуючих факторів та непризначення превентивного лікування можна було, безсумнівно, вважати причиною розвитку рецидивів МШ у досліджених хворих.

Вивчення особливостей перебігу МШ у досліджених хворих показало суттєвий вплив сезонних факторів, періодичних (циклічних та вікових) змін організму на виникнення та розвиток загострень та рецидивів цього дерматомікозу. Періодичність (сезонний характер) екзогенних провокуючих факторів (недостатність УФ-опромінення шкіри, температурні умови, ГРЗ тощо), неоднакова інтенсивність їх дії у різні пори року та життя хворих (екзанти, звітність, переїзди тощо) обумовили необхідність та були підґрунтям до призначення та проведення курсів планової протирецидивної терапії (у більшості – 1-2 рази на рік в осінньо-весняний сезон). Ці курси частіше були поєднані з протирецидивними курсами лікування супутніх захворювань, санаторно-курортним лікуванням; призначення залежали від:

- даних попередніх проявів та перебігу МШ та супутньої патології;

- даних комплексного клініко-лабораторного обстеження;
- індивідуальних особливостей, обставин життя та праці хворих.

У середньому такі курси тривали 2-3 тижні та органічно переходили у проведення підтримуючої протирецидивної терапії.

Для визначення ефективності запропонованого методу комплексної коригуючої терапії, через три місяці після лікування дослідженим хворим було проведене контрольне клініко-лабораторне обстеження. У хворих, яких було ліковано за запропонованою методикою, при контрольному клініко-лабораторному дослідженні після лікування відмічалася більш суттєва (у порівнянні з хворими, які лікувалися за традиційною методикою) нормалізація імунних показників крові раніше ураженої шкіри, але залишалися певні ознаки імунного дисбалансу за показниками відносної кількості імункомпетентних клітин; також типовим було зменшення лейко-*T*-клітинного індексу.

У пацієнтів усіх головних підгруп хворих, які лікувалися запропонованою методикою, відмічалася більш значна нормалізація показників гуморального імунітету відносно групи контролю, але у них мали місце ознаки його певного дисбалансу (гіперфункції *B*-клітин при зменшенні їх абсолютної кількості та збільшенні відносного числа) за співвідношеннями *Ig A/B*, *Ig G/B* та *Ig M/B*, що послідовно збільшувалися у пацієнтів другої та третьої груп.

Було звернуто увагу на те, що у пацієнтів, яких було ліковано запропонованим методом комплексної терапії з урахуванням усіх одночасно існуючих проявів МШ, на відміну від пацієнтів, лікування яким проводилося звичайними методами (за найбільш маніфестними клінічними формами МШ) у найближчі три місяці з початку лікування відмічався:

- більш значний відсоток корекції порушень імунітету (у загальному підрахуванні – 83 % проти 48 % досліджених показників) та неспецифічних факторів захисту (85 % проти 36 %);
- більш значний відсоток корекції рівня статевих та кортикостероїдних гормонів крові (у середньому, 74 % проти 33 % досліджених показників);
- більш значний відсоток корекції вмісту іонів натрію, калію, кальцію у еритроцитах; вмісту загального кальцію сироватки крові; вмісту магнію у сироватці крові та у еритроцитах (у середньому, 68-84 % проти 24-28 %);

- більш значний відсоток корекції рівня ліпідів (у середньому, 92 % проти 44 % досліджених показників).

Ці дані цілком об'єктивно свідчать про більшу ефективність запропонованого методу терапії МШ, що узгоджується також з даними дерматологічного стану досліджених хворих, одержаними при їх подальшому спостереженні.

Ефективність запропонованої методики диспансеризації та реабілітації досліджених хворих на МШ також оцінювалася і через порівняння даних подальшого їх клініко-лабораторного спостереження протягом наступних 3-18 місяців. Перш за все, треба відмітити, що у пацієнтів головних груп проведення комплексної терапії дозволило досягти повної ремісії дерматозу з регресом усіх проявів МШ, що існували у них; при цьому, у пацієнтів груп порівняння проведення лікування лише окремих клінічних (найбільш маніфестних) форм МШ не дозволило, незважаючи на призначення системної чи локальної антимікотичної терапії, досягти повної ремісії процесу:

- у пацієнтів першої підгрупи порівняння після лікування за загальноприйнятою методикою залишалися прояви керозу, негнійного фолікуліту, комедонів та фолікулярних екзематидів;
- у пацієнтів другої підгрупи порівняння не було досягнуто повного регресу фолікулярних проявів МШ (комедонів та негнійного фолікуліту);
- у пацієнтів третьої підгрупи порівняння не регресували остаточно прояви пітиріазу, керозу та фолікулярних форм МШ (комедонів та негнійного фолікуліту), а запально-алергічні прояви МШ трансформувалися в більшості у фолікулярні та поверхневі (лускуваті) незапальні (ксероз та пітиріаз) форми, що маніфестували протягом (або відразу наприкінці) локальної кортикостероїдної терапії;
- у пацієнтів четвертої підгрупи порівняння після проведення лікування не відмічалася повного регресу незапальних фолікулярних проявів МШ – комедонів та негнійного фолікуліту.

Вищеназвані остаточної прояви МШ у хворих підгруп порівняння прогресували та трансформувалися відповідно до шляхів трансформації, визначених вище. Прогресування явищ МШ у них суттєво прискорювалося дією багатьох провокуючих сезонних та неперіодичних факторів, вплив яких у цих хворих не було попереджено.

Таким чином, за частотою наявності рецидивів та випадків подальшого прогресування

та трансформації дерматозу, показники хворих підгруп порівняння абсолютно переважали показники хворих головних підгруп, лікування яким проводилося за запропонованою методикою.

Виникнення тих клінічних форм МШ, за якими попередньо проводилося лікування у хворих підгруп порівняння, відбулося у середньому через 2,5-4 місяці після початку контролю. Найбільш складним за проявами було рецидивування маласезійного пустульозу, що потребувало тривалого курсу системної протигрибкової та імуномодельючої терапії. Необхідно відзначити, що серед пацієнтів трьох перших головних підгруп також траплялися поодинокі випадки рецидивування МШ; але, за проявами, ці рецидиви були значно більше обмеженими і проявлялися у вигляді незапальних поверхневих та негнійних фолікулярних форм:

- керозу, простого обмеженого пітиріазу, комедонів, негнійного фолікуліту у трьох пацієнтів першої, чотирьох – другої та чотирьох – третьої головної підгрупи;

- фолікулярних екзематидів (у поодиноких випадках) – у трьох пацієнтів третьої головної підгрупи.

Ці рецидиви були пов'язані з недостатньо сумлінним виконанням рекомендацій щодо підтримуючої терапії та несвоєчасним призначенням курсів позапланового протирецидивного лікування після дії провокуючих факторів (ГРВІ – у шістьох, гострих шлунково-кишкових розладів – у чотирьох та нераціонального лікування супутньої патології – у двох досліджених). Прогресування з трансформацією клінічних форм МШ не було у жодного з цих пацієнтів через проведення позапланових курсів протирецидивної терапії.

Відносно випадків дії факторів, провокуючих рецидиви МШ, необхідно відмітити, що число таких випадків у пацієнтів головних підгруп становило, у середньому, 4-5 разів на рік. Такі випадки у більшості мали сезонний характер, частіше траплялися в осінньо-весняну пору року, і проведення пов'язаних з їхньою дією позапланових курсів протирецидивної терапії несуттєво збільшувало обсяг лікування – через скасування найближчих курсів запланованої протирецидивної терапії.

Особливостями змін показників питомої ваги окремих факторів, провокуючих рецидиви МШ, було зменшення числа випадків рецидивування цього дерматомікозу внаслідок нераціональної

гігієни та нераціонального лікування супутньої патології, що було досягнуто шляхом планування та впровадження комплексу протирецидивних заходів та планомірного оздоровлення через обов'язкове лікування супутньої патології.

За даними контрольного клініко-лабораторного дослідження, що було проведено хворим через 12 місяців після лікування, показники:

- клітинного, гуморального імунітету;
- клітинних факторів природної резистентності;
- рівня стероїдних гормонів (кортизолу, загального тестостерону, естрадіолу та прогестерону);
- вмісту іонів натрію, калію, кальцію та магнію в крові, –

а також головні показники ліпідного обміну у хворих головних груп порівняння в середньому суттєво не відрізнялися від показників групи контролю, або, навіть, у дослідженнях імунітету та ліпідного обміну більш відповідали загальноприйнятим нормам (що, вірогідно, було пов'язано і з проведенням лікування супутньої патології). При цьому у пацієнтів усіх чотирьох груп порівняння клінічні ознаки рецидивування та розвитку дерматозу супроводжувалися змінами досліджених показників, аналогічними існуючим до лікування. (Тут треба зауважити, що прогресуючий перебіг МШ у них, цілком зрозуміло, відображався на змінах досліджених показників відповідно до характеру та особливостей клінічних проявів цього дерматомікозу, що фактично було підставою для віднесення таких хворих до інших, ніж попередні, груп дослідження).

Подібна тенденція у досліджених показниках імунітету та біохімічному гомеостазі спостерігалася і у результатах контрольних досліджень, які були проведені через 18-24 місяці після лікування; причому зміни лабораторних показників у пацієнтів груп порівняння цілком відповідали визначеним попередніми дослідженнями особливостям змін:

- клітинного, гуморального імунітету та факторів природної резистентності, ліпідного обміну;
- вмісту іонів натрію, калію, кальцію та магнію в крові;
- рівня стероїдних гормонів.

У результаті комплексного лікування досліджених пацієнтів з урахуванням різноманітності та особливостей усіх клінічних, одночасно існуючих у хворих проявів МШ, – у порівнянні

з загальноприйнятим методом терапії, – в цілому, позитивний ефект запропонованого методу лікування перевищив загальноприйнятий – за головними клініко-лабораторними показниками та абсолютно перевищив – за показниками подальшого спостереження (стійкістю результатів проведеної терапії та частотою розвитку рецидивів, відсотком випадків подальшого прогресування та трансформації дерматозу); показники рецидивування у групі порівняння склали практично 100 % у строки 1-6 місяців.

У жодному випадку при проведенні лікування за запропонованим методом не було відмічено виражених побічних або небажаних ефектів, які б зробили неможливим подальше проведення терапії, змінили її або потребували призначення та проведення додаткового лікування (що спостерігалось у пацієнтів групи порівняння більш, ніж у 7 % випадків); це можна розцінити, як об'єктивний показник ефективності запропонованого методу терапії.

Лікування МШ за запропованою методикою у досліджених хворих було органічно поєднано з лікуванням супутньої патології, диспансеризацією, комплексом реабілітаційних та гігієнічних заходів, формуванням здорового способу життя. При цьому у досліджених хворих було визначено суттєве зменшення кількості та ступеня вираженості загострень супутніх захворювань, що (у порівнянні з кількістю випадків рецидивування у хворих, які лікувалися традиційним методом) було показником загального підвищення ефективності терапії і дало безсумнівний клінічний та соціальний ефект.

З наведеного вище можна зробити висновок, що проведення хворим на МШ запропонованої

комплексної диференційованої терапії, що враховувала у них усі прояви МШ, особливості його перебігу, патогенетичних змін, характер супутньої патології та містила заходи профілактики рецидивів та реінфекції, було більш ефективним і методично обґрунтованим – у порівнянні з традиційною терапією, що не передбачала систематичних диспансерних та протиепідемічних заходів. Суттєва відмінність запропонованої терапії – у строках загальних лікувально-профілактичних заходів та наявності чітко визначеної етапності – від загальноприйнятих методів лікування хворих на МШ обумовлює необхідність більш конкретного нормування їх лікування (з визначенням результатів кожного етапу курації та використаних методів та методик), що повинно суттєво підвищити якість лікування хворих з цим дерматомікозом, запобігти виникненню складних тактичних ситуацій та непорозумінь.

У цілому, позитивний ефект запропонованого методу лікування перевищив загальноприйнятий на 38 % за головними клініко-лабораторними показниками та абсолютно перевищив – за показниками подальшого спостереження (стійкістю результатів проведеної терапії та частотою розвитку рецидивів, відсотком випадків подальшого прогресування та трансформації дерматозу). У жодному випадку при проведенні лікування запропонованим методом не було помічено виражених побічних або небажаних ефектів, які б зробили неможливим подальше проведення терапії, змінили її або потребували призначення та проведення додаткового лікування.

Висновки

1. Маласезіоз шкіри існує виключно, як комбінація декількох його взаємопов'язаних та взаємообумовлених окремих, різних клінічних форм, які можуть існувати одночасно і сумісно на визначених ділянках шкіри, поєднуватися та ускладнюватися іншими дерматозами. Цей дерматомікоз характеризується хронічним перебігом з послідовною трансформацією проявів, тенденцією до поширення, розвитку складних та стійких уражень шкіри, а також ускладнень з боку інших дерматозів, – що залежить від індивідуальних особливостей хворих та дії ряду екзогенних та ендогенних факторів.

2. У хворих на МШ мають місце явища функціональної дезадаптаційної імунної недо-

статності, що проявляється імунорегуляторними порушеннями: з ознаками напруження та функціональної недостатності компенсаторної функції імунної системи (переважно, локальними – в ураженій шкірі), головним чином, з боку CD 3+ , CD 4+ та CD 22+ клітин, Ig G, Ig M та Ig A (зменшення їх кількості та з тенденцією до значного зростання їхнього числа по мірі розвитку у хворих запальних проявів МШ); з ознаками активної імунної відповіді з недостатністю T-ланки імунітету та розвитком сенсibiliзації у вогнищах уражень запальних форм МШ) та недостатністю факторів природної резистентності (зниження, у більшості випадків, показників клітинних факторів природної резистентності

з тенденцією до розвитку гіперергічної реакції клітинних факторів природної резистентності при недостатності інших факторів та систем імунітету при маласезійному пустульозі), – що характеризуються взаємним зв'язком та взаємною залежністю, мають різний ступінь вираженості та різну спрямованість змін показників капілярної крові ділянок ураженої та неуразованої шкіри (залежно від домінуючої – у комбінації декількох одночасно існуючих у хворого – клінічної форми дерматозу) та пов'язані з особливостями клінічних проявів (наявності, поширеності та ступіні запальних явищ) і перебігу МШ та супутніх захворювань. Наявність такої різниці змін кількісного складу головних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у капілярній крові, взятої поза межами уражень та у вогнищах уражень, є підставою для обґрунтування можливості та необхідності призначення хворим на МШ локальної імунокоригуючої терапії.

3. У хворих на МШ мають місце певні особливості змін показників вмісту кортизолу, загального тестостерону, естрадіолу та прогестерону сироватки крові, насамперед – підвищення рівня загального тестостерону (у середньому, до $22,9 \pm 2,4$ ммоль/л проти $18,5 \pm 0,4$ в контролі у чоловіків та до $1,95 \pm 2,3$ ммоль/л проти $1,05 \pm 0,02$ в контролі у жінок), які вибірково пов'язані між собою та залежні від домінуючої – у комбінації декількох одночасно існуючих у хворого – клінічної форми й особливостей клінічних проявів та перебігу дерматозу, а також мають взаємний зв'язок з супутніми ендокринопатіями та захворюваннями алергічного і псевдоалергічного генезу.

4. У хворих на МШ, особливо при наявності поширених та часто рецидивуючих його запально-алергічних форм, мають місце зміни показників мінерального обміну (насамперед, тенденція до зниження рівня іонів кальцію, – у середньому, до $2,2 \pm 0,2$ ммоль/л проти $2,4 \pm 0,1$ у контролі, та підвищення рівня натрію – до $145,1 \pm 11,1$ ммоль/л проти $142,5 \pm 1,9$ у контролі), вибірково пов'язані між собою та залежні від особливостей клінічних проявів, перебігу дерматозу та супутніх захворювань.

5. У хворих на МШ, – головним чином, при наявності запально-алергічних його форм, – має місце вторинна дисліпемія, найбільш характерними проявами якої є підвищення рівня загального холестерину (у середньому – до

$5,19 \pm 0,5$ ммоль/л проти $4,41 \pm 0,09$ у контролі), ЛПНЩ (до $3,22 \pm 0,3$ ммоль/л проти $2,38 \pm 0,05$ у контролі) та тригліцеридів (до $1,95 \pm 0,2$ ммоль/л проти $1,42 \pm 0,08$ у контролі), що супроводжується збільшенням коефіцієнту атерогенності (до $4,9 \pm 0,4$ проти $3,3 \pm 0,1$ у контролі); ступінь і характер змін цих показників залежать від особливостей клінічних проявів і перебігу МШ, а також від індивідуальних особливостей пацієнтів (статі, віку та конституціональних особливостей).

6. Хворі на МШ об'єктивно розподіляються на чотири окремі клініко-терапевтичні групи, що розрізняються за особливостями клінічних проявів, перебігу МШ, змін кількісного складу основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів крові, стану В-ланки імунітету, функціональної активності фагоцитуючих клітин, обміну стероїдних гормонів, ліпідів та мінералів.

7. Проведення хворим на МШ запропонованої комплексної таргетної терапії, що враховує всі одночасно існуючі у хворого прояви МШ, особливості його перебігу, патогенетичних змін, характер супутньої патології та містить заходи щодо профілактики рецидивів та реінфекції, є більш ефективним у порівнянні з традиційною терапією. Запропонована методика, у порівнянні із загальноприйнятими методами терапії окремих клінічних форм та проявів МШ, суттєво підвищує якість лікування хворих: дозволяє уникнути ускладнень; нормалізує стан імунітету, обміну електролітів, статевих та кортикостероїдних гормонів, ліпідів; запобігає виникненню рецидивів. Позитивний ефект запропонованого методу лікування перевищує загальноприйнятий за головними клініко-лабораторними показниками, у середньому, на 38 %. Запропонований метод відрізняється прискоренням регресу запальних явищ, – у середньому, на 5-8 днів у порівнянні із загальноприйнятою терапією, а також абсолютно перевищує загальноприйнятий за показниками подальшого спостереження (стійкістю результатів проведеної терапії та частотою розвитку рецидивів, відсотком випадків подальшого прогресування, трансформації та ускладнень дерматозу, які відбуваються практично у 100 % випадків при традиційному лікуванні).

8. Головними принципами раціональної курації МШ у хворих можна вважати проведення їм фахівцем з дерматології комплексної індивідуалізованої таргетної терапії, що враховує всі одночасно існуючі у них прояви МШ,

їх динаміку, стадійність, особливості перебігу та характер патогенетичних змін, наявність та характер супутньої патології з обов'язковим планомірним проведенням комплексу протиепідемічних, гігієнічних та диспансерних заходів, що суттєво підвищує ефективність лікування, запобігає виникненню рецидивів та подальшому поширенню цього дерматомікозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Адаскевич В. П.* Итраконазол в лечении дерматозов, ассоциированных с *Malassezia* / В. П. Адаскевич, В. В. Валльес-Козловская // *Успехи медицинской микологии: Четвертый всероссийский конгресс по медицинской микологии*, 2006, Москва: Материалы. - М.: Национальная академия микологии, 2006. - Т. 8. - С. 154.
2. *Горбунцов В. В.* Комплексна диференційована терапія маласезіозу шкіри / В. В. Горбунцов, В. П. Федотов, М. І. Юцишин. - Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. - Вип. 1 з проблеми «Дерматологія та венерологія». - № 122-2004. - К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2004. - 12 с. - (Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я)
3. *Горбунцов В. В.* Маласезіоз шкіри: сучасні засади визначення та лікування захворювання / В. В. Горбунцов // *Практична медицина*. - 2008. - Т. XIV, № 2. - С. 127-134.
4. *Горбунцов В. В.* Маласезіоз кожи / В. В. Горбунцов // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. - 2001. - № 1 (4). - С. 138-145.
5. *Илешина Т. В.* Себорейный дерматит / Т. В. Илешина // *РМЖ. Человек и лекарство*. - 2004. - Т. 12, № 5. - С. 324-326.
6. *Федотов В. П.* Маласезіоз кожи. Итоги и дальнейшие перспективы / В. П. Федотов, В. В. Горбунцов // *Проблемы медицинской микологии: Научн.-практ. конференция по мед. микологии «VI Кашкинские чтения»*, СПб., 2003: Тез. докладов. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 61.
7. *Федотов В. П.* Маласезіозы кожи и их значение в косметологии / В. П. Федотов, В. В. Горбунцов // *Сучасні питання дерматокосметології та естетичної медицини: II Національний конгрес дерматологів*, м. Донецьк, 16-17 лютого 2001 р.: Тези доповідей. - Донецьк, 2001. - С. 104.
8. *Новое в систематике и номенклатуре грибов* / Под ред. Ю. Т. Дьяконова, Ю. В. Сергеева. - М.: Национальная академия микологии; Медицина для всех, 2003. - 496 с.
9. *Новоселов А. В.* Себорейный дерматит – как маласезиоз / А. В. Новоселов, А. Е. Богдельникова, В. С. Новоселов // *Успехи медицинской микологии: Второй съезд микологов России*, 2008, Москва: Материалы в 2-х т. - М.: Национальная академия микологии, 2008. - Т. 2. - С. 442.
10. *От Маласезии к Маласезии через Питириспорум* / Г. И. Суколин, О. Г. Суколина, А. Б. Яковлев, В. К. Ремнев // *Успехи медицинской микологии: Пятый всероссийский конгресс по медицинской микологии*, 2007, Москва: Материалы. - М.: Национальная академия микологии, 2007. - Т. 10. - С. 145.
11. *Панина Л. К.* Явление диморфизма в свете теории самоорганизации / Л. К. Панина, Е. В. Богомолова // *Успехи медицинской микологии: Первый всеросс. конгр. по мед. микологии*, 2003, Москва: Материалы. - М.: Национальная академия микологии, 2003. - Т. 1. - С. 43-44.
12. *Сергеев А. Ю.* Грибковые инфекции: Руковод. для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. 1-е изд., 2003. - 440 с.; 2-е изд.: М.: «Бином-Пресс», 2008. - 480 с.
13. *Терапия* изолом кандидоза, маласезиоза, дерматомикозов / С. Г. Свирид, А. И. Довгаль, И. Р. Агапова [и др.] // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. - 2003. - № 3 (10). - С. 32-33.
14. *Федотов В. П.* Грибы – пятое царство живой природы / В. П. Федотов // *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. - 2004. - № 1-2 (7). - С. 9-26.
15. *Федотов В. П.* Современные вопросы диагностики и терапии дерматомикозов / В. П. Федотов // *Совр. микология в России: I съезд микологов России*, 2002, Москва: Тез. докл. - М., 2002. - С. 317.
16. *Юцковский А. Д.* Грибы рода *Malassezia* в этиологии угревой болезни / А. Д. Юцковский, С. Н. Рахманова, Л. И. Петрова //

- Успехи медицинской микологии: Второй съезд микологов России, 2008, Москва: Материалы в 2-х т. - М.: Национальная академия микологии, 2008. - Т. 2. - С. 472-473.
17. *Ashbee H. R.* Immunology of Diseases Associated with *Malassezia* Species / H. R. Ashbee, E. G. V. Evans // *Clinical Microbiology Reviews*. - 2002. - Vol. 15, No 1. - P. 21-57.
 18. *Ashbee H. R.* Update on the genus *Malassezia* / H. R. Ashbee // *Med. Mycol.* - 2007. - Vol. 45, No 4. - P. 287-303.
 19. *Cafarchia C.* The pathogenesis of *Malassezia* yeasts / C. Cafarchia, D. Otranto // *Parassitologia*. - 2008. - Vol. 50, No 1-2. - P. 65-67.
 20. *Difonzo E. M.* Skin diseases associated with *Malassezia* species in humans. Clinical features and diagnostic criteria / E. M. Difonzo, E. Faggi // *Parassitologia*. - 2008. - Vol. 50, No 1-2. - P. 69-71.
 21. *Frequency of intravascular catheter colonization by Malassezia spp. in adult patients* / N. Curvale-Fauchet, F. Botterel, P. Legrand [et al.] // *Mycoses*. - 2004. - Vol. 47, No 11-12. - P. 491-494.
 22. *Giusiano G. E.* *Malassezia*. Current knowledge and study perspectives / G. E. Giusiano // *Rev. Argent. Microbiol.* - 2006. - Vol. 38, No 1. - P. 41-48.
 23. *Guillot J.* The genus *Malassezia*: old facts and new concepts / J. Guillot, S. Hadina, E. Guého // *Parassitologia*. - 2008. - Vol. 50, No 1-2. - P. 77-79.
 24. *Gupta A. K.* Seborrheic dermatitis / A. K. Gupta, R. Bluhm // *J. EADV*. - 2004. - Vol. 18, No 1. - P. 13-26.
 25. *Milobratovic D.* Importance of the fungus, *Malassezia*, in human pathology / D. Milobratovic, V. Arsic-Arsenijevic // *Srp. Arh. Celok. Lek.* - 2003. - Vol. 131, No 3-4. - P. 186-188.
 26. *Rosales C. M.* *Malassezia furfur* meningitis associated with total parenteral nutrition subdural effusion / C. M. Rosales, M. A. Jackson, D. Zwick // *Pediatr. Dev. Pathol.* - 2004. - Vol. 7, No 1. - P. 86-90.
 27. *Sei Y.* *Malassezia* related diseases / Y. Sei // *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. - 2006. - Vol. 47, No 2. - P. 75-80.
 28. *Sei Y.* The 50th Anniversary Educational Symposium of the Japanese Society for Medical Mycology: Dermatormycoses caused by *Malassezia* / Y. Sei // *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. - 2007. - Vol. 48, No 4. - P. 177-178.
 29. *Sugita T.* The 50th Anniversary Educational Symposium of the Japanese Society for Medical Mycology: Mycological study on *Malassezia* / T. Sugita // *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*. - 2007. - Vol. 48, No 4. - P. 179-182.
 30. *Wozniak M.* Rola grybow *Malassezia* spp. w etiopatogenezie chorob skory / M. Wozniak, R. Nowicki // *Mikologia lekarska*. - 2007. - T. 14, № 4. - S. 265-269.